

复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备及 Beagle 犬体内药代动力学

周莉¹, 黎洪², 尹莉芳^{1*}, 王莎², 陈西敬¹

(¹中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009; ²广州白云山明兴制药有限公司, 广州 510250)

摘要 以烟酸和辛伐他汀为模型药物制备复方双层缓释片, 并评价其体外释放特性。采用双周期双交叉给药方案, LC-MS/MS 法同时测定自制制剂和市售制剂中烟酸和辛伐他汀的血药浓度, 对 6 只 Beagle 犬进行了药代动力学和生物利用度的初步研究。自制制剂和市售制剂给药后烟酸的 c_{\max} 分别为 (6.43 ± 0.80) 和 $(6.38 \pm 0.47) \mu\text{g/mL}$, t_{\max} 分别为 (2.80 ± 1.00) 和 (2.50 ± 1.00) h, AUC 分别为 (30.16 ± 4.51) 和 $(27.49 \pm 4.04) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$; 辛伐他汀的 c_{\max} 分别为 (38.65 ± 1.71) 和 $(40.54 \pm 2.33) \text{ng/mL}$, t_{\max} 均为 (1.50 ± 0.40) h, AUC 分别为 (118.76 ± 11.83) 和 $(115.76 \pm 5.46) \text{ng} \cdot \text{h/mL}$ 。结果表明两种制剂中烟酸和辛伐他汀的 AUC, c_{\max} 和 t_{\max} 都等效, 说明自制制剂和市售制剂在 Beagle 犬体内具有生物等效性。

关键词 烟酸; 辛伐他汀; 双层缓释片; 药代动力学; 生物利用度

中图分类号 R944; R969.1 文献标识码 A 文章编号 1000-5048(2012)06-0508-06

Preparation and pharmacokinetics of compound nicotinic acid extended-release and simvastatin immediate-release double-layer tablets

ZHOU Li¹, LI Hong², YIN Li-fang^{1*}, WANG Sha², CHEN Xi-jing¹

¹Department of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

²Guangzhou Baiyun Shan Ming Xing Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510250, China

Abstract Compound nicotinic acid extended-release and simvastatin immediate-release double-layer tablets were developed and their *in vitro* release characteristics were evaluated. The LC-MS/MS method was established for the determination of the concentration of nicotinic acid and simvastatin in blood and investigate the pharmacokinetics and relative bioavailability in 6 Beagle dogs with the double-period and double-crossover dosage regimen. After oral administration of the test and reference tablets, c_{\max} of nicotinic acid was (6.43 ± 0.80) and $(6.38 \pm 0.47) \mu\text{g/mL}$; t_{\max} was (2.80 ± 1.00) and (2.50 ± 1.00) h; AUC was (30.16 ± 4.51) and $(27.49 \pm 4.04) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, respectively. c_{\max} of simvastatin was (38.65 ± 1.71) and $(40.54 \pm 2.33) \text{ng/mL}$; t_{\max} was (1.50 ± 0.40) and (1.50 ± 0.40) h, AUC was (118.76 ± 11.83) and $(115.76 \pm 5.46) \text{ng} \cdot \text{h/mL}$, respectively. Statistical analysis indicated that AUC, c_{\max} and t_{\max} of test preparations were equivalent to reference preparations. So it is bioequivalent between the test and reference preparations in Beagle dogs.

Key words nicotinic acid; simvastatin; double-layer extended-release tablets; pharmacokinetics; bioavailability

This study was supported by China National Key Hi-Tech Innovation Project for the R&D of Novel Drugs (No. 2009ZX09310-004); the Program for New Century Talents in University of Ministry of Education (No. NCET-08-0846); and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. JKZ2009009)

烟酸 (nicotinic acid) 和辛伐他汀 (simvastatin) 均为常用的血脂调节药物^[1-2], 研究表明, 同时服

用缓释型烟酸和辛伐他汀所产生的缓解高胆固醇症的疗效要比仅服其中的任何一种药物更为明

* 收稿日期 2012-04-06 * 通讯作者 Tel: 025-83271018 E-mail: lifangyin@hotmail.com

基金项目 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (No. 2009ZX09310-004); 教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目 (No. NCET-08-0846); 中央高校基本科研业务费专项基金资助项目 (No. JKZ2009009)

显^[3],烟酸合用辛伐他汀不仅可以降低低密度脂蛋白,而且可以调整甘油三酯和提高高密度脂蛋白的水平。在国外,该类复方制剂已有产品上市,商品名为 Simcor[®],是 Abbott 公司研制的烟酸与辛伐他汀的薄膜包衣片。由于烟酸疗效好但不良反应大且达峰时间和半衰期短将其制成缓释制剂;而辛伐他汀达峰时间及半衰期较长,将其制备成速释制剂,从而制备了复方烟酸辛伐他汀双层缓释片。与市售制剂剂型稍有不同,本研究将烟酸和辛伐他汀分别压制成双层片。本研究确定了烟酸缓释层和辛伐他汀速释层的最佳处方和工艺,采用高灵敏度和专属性的 LC-MS/MS 法同时测定犬血浆中烟酸和辛伐他汀的浓度,进行 Beagle 犬体内药代动力学研究。

1 材料

1.1 药品和试剂

烟酸(纯度 99.0%,广州白云山明兴制药厂);辛伐他汀(纯度 98.8%,浙江京新制药厂);烟酸对照品(批号 100434-200301)、辛伐他汀对照品(批号 100601-200502)、内标格列本脲(批号 100707-200401)(中国药品生物制品检定所);羟丙基甲基纤维素(HPMC K4M)、乙基纤维素(EC N-10)(上海卡乐康包衣技术有限公司);聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30)、微晶纤维素(MCC)(美国国际特品公司);乳糖(荷兰 DMV 国际公司);低取代羟丙纤维素(L-HPC,日本信越化学工业株式会社);硬脂酸镁(上海久亿化学试剂有限公司);复方烟酸辛伐他汀缓释片(参比制剂)(美国 Abbott,规格:烟酸 500 mg,辛伐他汀 20 mg,批号 687682E21);乙腈(色谱纯,美国 Tedia 公司);肝素钠(上海绿鸟科技发展有限公司);其他试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器

TDP 单冲压片机(上海天祥·健台制药机械有限公司);ZRS-8G 溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司);片剂硬度测定仪(上海黄海药检仪器厂);紫外-可见分光光度计 UV2401-PC、HT2010、LC-20AD 液相泵(日本岛津公司);微量分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);TSQ Quantum Access 三重四极杆串联质谱仪(美国 Thermo Scientific 公司)。

1.3 动物

成年健康 Beagle 犬,6 只,雄性,体重(12.9 ± 1.3)kg,由上海交通大学农学院教学实验实习场提供,动物生产许可证号:SCXK(沪)2007-0004。本试验动物试验部分在南京中医药大学动物实验中心进行,场所使用证编号:SYXK(苏)2005-0009。

2 方法和结果

2.1 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备

2.1.1 烟酸缓释层颗粒的制备 将烟酸、HPMC K4M、EC N-10、乳糖、硬脂酸镁分别过 100 目筛,将处方量的辅料(硬脂酸镁以外)与烟酸等量递增混匀。再加入 5% PVP K30 的 90% 乙醇溶液适量,制成适宜软材,用 20 目筛制粒,60 °C 干燥 2 h,18 目筛整粒,加入处方量的硬脂酸镁,混匀,备用。

2.1.2 辛伐他汀速释层颗粒的制备 将辛伐他汀、乳糖、MCC、L-HPC、硬脂酸镁分别过 100 目筛,将处方量的辅料(硬脂酸镁以外)与辛伐他汀等量递增混合,以 5% PVP K30 的 90% 乙醇溶液为黏合剂制软材,过 20 目筛制粒,40 °C 干燥 2 h,18 目筛整粒,并加入处方量的硬脂酸镁,混匀,备用。

2.1.3 双层片的压制 先取烟酸缓释颗粒一份,放入冲模内,预压后加入辛伐他汀速释颗粒,压片,即得复方烟酸辛伐他汀双层缓释片。

2.2 烟酸释放度和辛伐他汀溶出度的体外测定

2.2.1 烟酸释放度的测定 取烟酸缓释片 6 片,按照释放度测定法(《中华人民共和国药典》2010 年版附录 XD 第一法),以经脱气的蒸馏水 1 000 mL 为溶出介质,转速为 100 r/min,温度(37 ± 0.5)°C,依法操作,分别于 1,2,4,8,12,24 h 取样 10 mL(同时补充等量同温介质),经 0.8 μm 滤膜过滤,取续滤液稀释适当的倍数,按照紫外分光光度法于 262 nm 波长处测定吸收度,计算其累积释放百分率。

以相似因子评价两种制剂的释放度曲线现已被美国 FDA 推荐应用^[4]。其基本方程如下:

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\bar{R}_i - \bar{T}_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

式中: f_2 为相似因子; \bar{R}_i 为 t 时间参比制剂累积释药百分率; \bar{T}_i 为 t 时间受试制剂累积释药百分率; n 为取点数目;当 f_2 在 50 ~ 100 之间时,认为两制剂的体外释药行为无显著性差异; f_2 愈接近

100,相似程度就愈高; f_2 小于 50 时,则认为两制剂的体外释药行为有显著性差异。

2.2.2 辛伐他汀溶出度的测定 取本品 6 片,按照溶出度测定法(《中华人民共和国药典》2010 年版附录 XC 第一法),采用脱气的 0.5% 十二烷基硫酸钠的磷酸二氢钠溶液(pH 7.0)1 000 mL 为溶出介质,转速为 100 r/min,温度(37 ± 0.5) °C,依法操作,于 10,20,30,45,60,90 min 取样 5 mL(同时补充等量同温介质)。经 0.45 μm 滤膜过滤,取续滤液 20 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图并计算其累积溶出百分率。

2.3 工艺处方确定

2.3.1 烟酸缓释层处方筛选 采用单因素考察法,以烟酸在 24 h 内的释放度为指标,考察各种辅料及用量对烟酸缓释片释放度的影响。

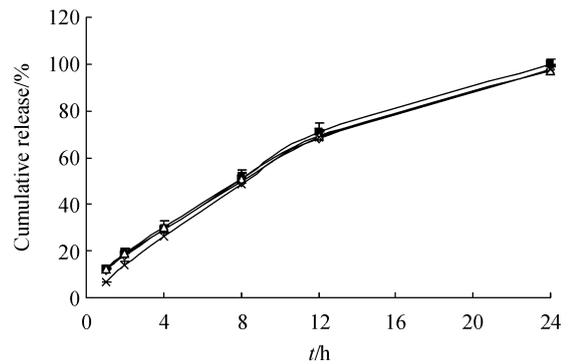
根据处方筛选结果,缓释材料选用 HPMC K4M、EC N-10,致孔剂为乳糖,润滑剂为硬脂酸镁,黏合剂采用 5% PVP K30 的 90% 乙醇溶液。

2.3.2 辛伐他汀速释层的处方及其工艺依据 选择流动性和可压性均较好的 MCC 和乳糖为填充剂,L-HPC 为崩解剂,硬脂酸镁为润滑剂,采用湿法制粒制备辛伐他汀速释片。根据市售片的溶出结果,采用 60 min 溶出不少于标示量的 80% 的标准。实验结果表明,该处方符合要求。

2.3.3 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的释放曲线

按照最优处方制备 3 批复方烟酸辛伐他汀双层缓释片(批号为 090910,090915,090920),照“2.2”项下方法进行释放度和溶出度实验,并与参比制剂复方烟酸辛伐他汀缓释片(Simcor®)的释放度和溶出度进行比较,采用相似因子法评价 3 批制剂与参比制剂的烟酸和辛伐他汀体外释药行为,本品 3 个批号(090910,090915 及 090920)烟酸释放的 f_2 分别为 74.83、69.59 和 67.67,均大于 50,结果如图 1 所示。且 3 批制剂辛伐他汀溶出的 f_2 分别为 58.95、59.57 和 57.07,均大于 50。表明 3 批制剂的体外释药行为与参比制剂无显著性差异。

2.3.4 释药机制 根据亲水凝胶骨架片的特点以及可能的释药机制,将 3 批复方烟酸辛伐他汀双层缓释片中烟酸的平均释药百分率对时间分别以零级、一级、Higuchi、Ritger-Peppas 方程进行拟合,所得回归方程的相关系数见表 1。



—◇—090910;—■—090915;—△—090920;—×—Reference tablets
Figure 1 Release curves of compound nicotinic acid extended-release and simvastatin immediate-release double-layer tablets and reference tablets ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Fitting results of release kinetics model

Release kinetics model	Fitting formula	<i>r</i>
Zero-order	$Q = 15.15 + 3.800t$	0.977 9
First-order	$Q = 100 \times [1 - \exp(-0.093t)]$	0.990 0
Higuchi	$Q = -14.570 + 23.115t^{1/2}$	0.996 2
Ritger-Peppas	$Q = 12.599t^{0.656} (n = 0.656)$	0.995 8

从表 1 可以看出,以 Higuchi 方程拟合相关性最高,表明烟酸的体外释药更符合 Higuchi 方程动力学特征。经 Ritger-Peppas 方程 $Q = kt^n$ 拟合, n 为 0.656,对于圆柱形制剂(如片剂),当 $0.45 < n < 0.89$ 时,药物释放机制为非 Fickian 扩散;当 $n < 0.45$ 时为 Fickian 扩散;当 $n > 0.89$ 时为骨架溶蚀。说明烟酸在该制剂中的释放机制为非 Fickian 扩散,即在药物释放过程中药物扩散和骨架溶蚀同时进行。

2.4 Beagle 犬体内药代动力学

2.4.1 实验条件

色谱条件 色谱柱为 Shimadzu VP-ODS (150 L × 2.0 mm);流动相为有机相 A(乙腈)和水相 B(含 0.1% 甲酸水溶液和 0.5 mmol/L 乙酸钠);梯度设定为:0~2.0 min,10% B;2.0~2.5 min,80% B;2.5~5.5 min,80% B;5.5~6 min,10% B,6~7 min,10% B;流速:0.3 mL/min;柱温:40 °C。

质谱条件 离子源为电喷雾离子化(ESI),正离子化方式检测,喷雾电压为 4.0 kV;加热毛细管温度为 350 °C;鞘气(N_2)压力为 35 Arb;辅助气(N_2)压力为 10 Arb;碰撞气(Ar)压力为 1.5 mTorr (1 Torr = 133.3 Pa);扫描方式为选择性反应监测(SRM)。用于定量分析的离子反应及其碰撞能量分别为烟酸, m/z 123.1→80.2 (19 eV);辛伐他汀, m/z 441.2→32 (25 eV);内标格列本脲,

m/z 494.3 \rightarrow 369(25 eV)。

2.4.2 血浆样品处理 取 Beagle 犬血浆样品 200 μL ,精密加入内标(250 ng/mL 格列本脲)20 μL ,涡旋混合 10 s 后加入乙腈 600 μL ,涡旋振荡 60 s,12 000 r/min 离心 10 min,取上清液 10 μL 进样。

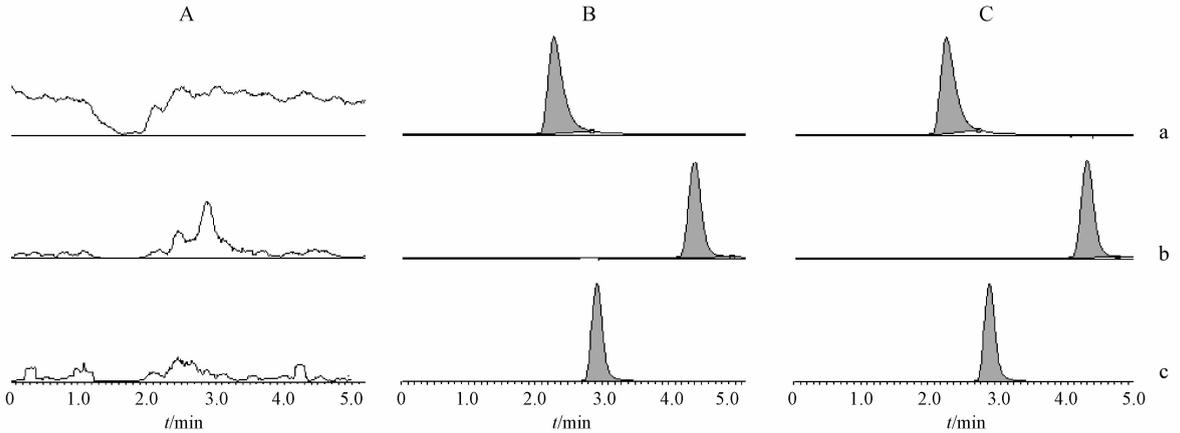


Figure 2 SRM chromatograms of nicotinic acid (a), simvastatin (b) and IS (c) in Beagle plasma samples. (A) a blank plasma sample; (B) a blank plasma sample spiked with nicotinic acid, simvastatin and IS; (C) a Beagle plasma sample after an oral dose of 500 mg nicotinic acid and 20 mg simvastatin

2.4.4 血浆标准曲线与定量下限 经测定烟酸在 0.05 ~ 40 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性良好,回归方程为: $Y = -9.406 \times 10^{-3} + 7.376 \times 10^{-1}X, r = 0.999 2$; 辛伐他汀在 0.1 ~ 100 ng/mL 范围内线性良好,回归方程为: $Y = -1.937 \times 10^{-3} + 7.99 \times 10^{-2}X, r = 0.996 9$ 。根据标准曲线,烟酸的定量下限为 0.05 $\mu\text{g/mL}$,辛伐他汀的定量下限为 0.1 ng/mL。

2.4.5 精密度 配制烟酸以及辛伐他汀的低、中、高 3 个浓度(烟酸的质量浓度分别为 0.1, 5.0, 32.0 $\mu\text{g/mL}$;辛伐他汀质量浓度为 0.5, 5.0, 50.0 ng/mL)的样品各 5 份,连续测定 3 d,按照“2.4.2”操作,代入当天的标准曲线计算样品的浓度,算得日间精密度与日内精密度,结果见表 2 和表 3。实验数据表明,日间精密度与日内精密度符合生物样本分析要求。

2.4.6 回收率 配制烟酸以及辛伐他汀的低、中、高 3 个浓度(烟酸的质量浓度分别为 0.1, 5.0, 32.0 $\mu\text{g/mL}$;辛伐他汀的质量浓度为 0.5, 5.0, 50.0 ng/mL)的样品各 5 份,按照“2.4.2”项下方法操作,代入当天的标准曲线计算样品的浓度,计算血浆中烟酸和辛伐他汀的相对回收率和绝对回收率,其结果分别见表 4 和表 5。结果表明,烟酸和辛伐他汀的各浓度回收率均符合生物样品分析要求。

2.4.3 方法专属性 本研究建立的 LC-MS/MS 法测定 Beagle 犬血浆中的烟酸和辛伐他汀专属性良好,烟酸、辛伐他汀和内标格列本脲的保留时间分别为 2.35、4.39 和 3.00 min。空白血浆中的内源性物质不干扰测定。色谱图如图 2 所示。

Table 2 Results of nicotinic acid within-day and between-day precision test ($n = 5$)

$c/$ ($\mu\text{g/mL}$)	Within-day			Between-day		
	Mean	SD	RSD/%	Mean	SD	RSD/%
0.1	0.106 0	0.005 5	5.17	0.105 3	0.008 3	7.92
5.0	5.172 0	0.310 6	6.01	5.084 0	0.217 9	4.29
32.0	31.966 0	2.486 9	7.78	31.261 3	1.638 5	5.24

Table 3 Results of simvastatin within-day and between-day precision test ($n = 5$)

$c/$ (ng/mL)	Within-day			Between-day		
	Mean	SD	RSD/%	Mean	SD	RSD/%
0.5	0.557 1	0.016 0	2.87	0.543 2	0.023 0	4.24
5.0	4.995 5	0.097 9	1.96	5.056 6	0.085 4	1.69
50.0	51.311 0	1.354 0	2.64	50.210 0	0.600 5	1.20

Table 4 Results of nicotinic acid absolute recovery rate and relative recovery rate ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

$c/$ ($\mu\text{g/mL}$)	Absolute recovery/%	Relative recovery/%
0.1	103.43 \pm 6.25	106.01 \pm 5.48
5.0	96.21 \pm 3.63	103.44 \pm 6.27
32.0	100.20 \pm 4.92	99.80 \pm 7.76

Table 5 Results of simvastatin absolute recovery rate and relative recovery rate ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

$c/$ (ng/mL)	Absolute recovery/%	Relative recovery/%
0.5	99.35 \pm 9.39	100.94 \pm 2.70
5.0	98.91 \pm 9.35	99.02 \pm 2.27
50.0	102.10 \pm 1.75	104.84 \pm 4.24

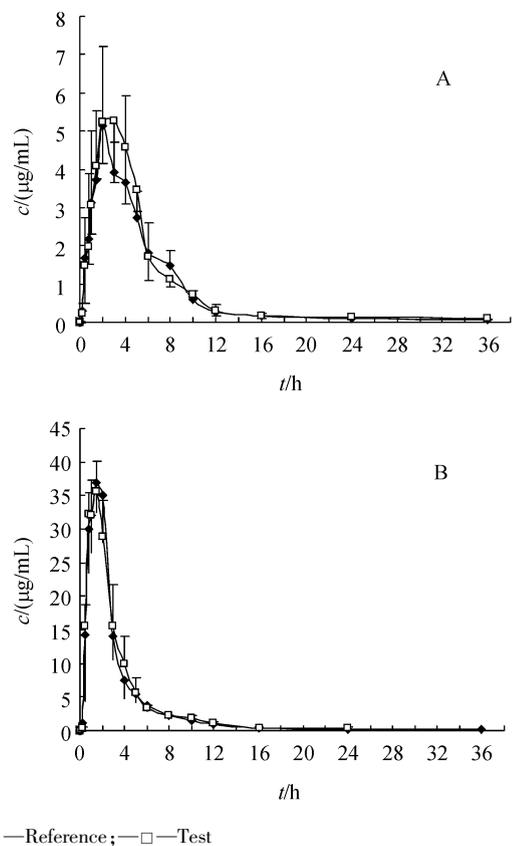
2.4.7 样品的稳定性 配制烟酸以及辛伐他汀的低、中、高 3 个浓度(烟酸的质量浓度分别为 0.1, 5.0, 32.0 $\mu\text{g/mL}$; 辛伐他汀的质量浓度为 0.5, 5, 50 ng/mL)的样品各 5 份, 分别进行室温稳定性试验(20 $^{\circ}\text{C}$ 放置 4 h)、处理后稳定性试验(4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 24 h)、冷冻稳定性试验(-70 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻放置 30 d)和冻融稳定性试验(-70 $^{\circ}\text{C}$ 反复冻融处理 3 次), 按照“2.4.2”项下方法操作。结果表明烟酸和辛伐他汀的血浆样品各浓度在各条件下无明显的下降趋势, 因此样品在各条件下放置基本稳定。

2.4.8 基质效应 计算测得的基质中烟酸和辛伐他汀的峰面积和相同浓度辛伐他汀和烟酸标准品溶液的峰面积比, 评价血浆基质对烟酸和辛伐他汀测定的影响, 烟酸高、中、低 3 个浓度的两种峰面积的比值分别为 (98.72 \pm 8.59)%, (101.81 \pm 4.84)% 和 (102.80 \pm 5.64)%, 辛伐他汀高、中、低 3 个浓度的两种峰面积的比值为 (105.5 \pm 3.16)%, (98.0 \pm 3.30)% 和 (96.0 \pm 7.71)%。结果表明本试验条件下烟酸和辛伐他汀都不存在明显的基质效应。

2.4.9 给药方案 采用双周期双交叉实验设计方案。6 条 Beagle 犬, 雄性, 平均体重 (12.9 \pm 1.3) kg。服药前禁食 12 h, 给药前抽取空白血, 随机分为两组, 每组 3 只。其中参比制剂为市售复方烟酸辛伐他汀缓释片 (Simcor[®]), 受试制剂为自制复方烟酸辛伐他汀双层缓释片, 均用温开水 50 mL 送服。服药 4 h 后统一进食, 试验期间自由饮水。服药后 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 h 于上肢静脉取血 2.5 mL, 置于肝素抗凝血管内, 3 000 r/min 离心 1 min, 立即取上层血浆, 置 -70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存以供测定。清洗期 1 周后进行交叉试验。

2.4.10 药代动力学 烟酸和辛伐他汀血药浓度-时间曲线分别如图 3 所示, 药物在体内的动力学过

程用隔室模型拟合并解析, 结果显示烟酸符合一室模型, 辛伐他汀符合二室模型。通过 BAPP 2.3 程序计算 Beagle 犬服用参比制剂和受试制剂后的血浆中烟酸和辛伐他汀的药代动力学参数, 结果如表 6 所示。计算得烟酸的相对生物利用度为 (110.79 \pm 19.09)%, 辛伐他汀的相对生物利用度为 (102.48 \pm 6.99)%。将参比制剂和受试制剂的烟酸以及辛伐他汀的 c_{max} 和 AUC_{0-t} 自然对数转换后进行方差分析和双单侧 t 检验, 对 t_{max} 进行非参数检验 (Wilcoxon 符号秩检验), 结果表明两种制剂中烟酸和辛伐他汀的 AUC , c_{max} 和 t_{max} 都等效。



—◆—Reference; —□—Test

Figure 4 Nicotinic acid (A) and simvastatin (B) plasma concentration-time curves in Beagle dogs ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 6 Pharmacokinetic parameters in Beagle dogs after administration of tablets ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Parameter	Nicotinic acid		Simvastatin	
	Reference tablets	Test tablets	Reference tablets	Test tablets
$c_{\text{max}}/(\mu\text{g/mL})$	6.38 \pm 0.47	6.43 \pm 0.80	40.54 \pm 2.33	38.65 \pm 1.71
t_{max}/h	2.50 \pm 1.00	2.80 \pm 1.00	1.50 \pm 0.40	1.50 \pm 0.40
$t_{1/2}/\text{h}$	4.24 \pm 0.98	3.94 \pm 1.26	4.46 \pm 1.29	5.50 \pm 0.79
$\text{AUC}_{0-t}/(\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$	26.76 \pm 3.81	29.34 \pm 6.50	114.12 \pm 5.57	115.98 \pm 12.52
$\text{AUC}_{0-\infty}/(\mu\text{g}\cdot\text{h/mL})$	27.49 \pm 4.04	30.16 \pm 4.51	115.76 \pm 5.46	118.76 \pm 11.83
MRT/h	5.46 \pm 0.27	5.24 \pm 0.55	3.76 \pm 0.39	4.35 \pm 0.57

3 讨论

辛伐他汀不稳定,尤其对烟酸不稳定,会导致辛伐他汀的降解产物(辛伐他汀酸)大量增加。本研究将烟酸和辛伐他汀制成双层缓释片,它由两层组成,一层含有临床有效剂量的烟酸,以 HPMC 为骨架材料将其制成缓释制剂,另一层含有临床有效剂量的辛伐他汀,将其制成速释制剂,两层中的烟酸和辛伐他汀不相混合。

辛伐他汀难溶于水,在一般介质中都不能满足漏槽条件,因此需要在溶出介质中加入表面活性剂或乙醇等有机溶剂,参照美国药典 25 版及其有关文献^[5-7],采用 0.5% 十二烷基硫酸钠的 0.01 mol/L 磷酸二氢钠溶液(pH 7.0)为溶出介质。由于采用浆法时片子溶胀后容易黏附在溶出杯的底部,因此辛伐他汀溶出度的测定方法采用《中华人民共和国药典》2010 年版附录 XC 第一法,使用附录 XC 第一法装置。

本研究建立了同时测定 Beagle 犬血浆中的烟酸和辛伐他汀的浓度的 LC-MS/MS 法,该法通过选择反应监测或多反应监测能够同时检测具有特征反应的母离子和子离子,结合色谱保留时间,因此具有高度的选择性,而且极大地降低了背景噪音,改善了信噪比,使灵敏度有了很大的提高^[8-9]。辛伐他汀含量低,在血液中的浓度仅为纳克级,本研究建立的 LC-MS/MS 法测定辛伐他汀的定量下限可达 0.1 ng/mL,具有快速、灵敏、准确、简便等特

点,适用于犬血浆中烟酸和辛伐他汀的血药浓度测定和药代动力学研究。

参考文献

- [1] Guan J, Huo YY, Dong CJ. Research progress on the nicotinic acid[J]. *J Shenyang Pharm Univ*(沈阳药科大学学报), 2011, **13**(2):110-112.
- [2] Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins [J]. *Circulation*, 2000, **101**(2):207-213.
- [3] Zhao J, Chen SW, Wu TG. Efficacy of extended-release nicotinic acid and simvastatin on mixed hyperlipidemia[J]. *South China J Cardiovascular Diseases*(岭南心血管病杂志), 2008, **14**(3):177-180.
- [4] Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of dissolution profiles[J]. *Pharm Tech*, 1996, **6**:64-74.
- [5] British Pharmacopoeia Commission. *British Pharmacopoeia; Volume III*(英国药典:第3卷)[S]. New York, The Stationery Office, 2008:3 067.
- [6] Zhang WZ, Tang Y, Qiang JH. Drug release in the sustained-release tablets of niacin and lovastatin[J]. *Northwest Pharm J*(西北药学杂志), 2005, **20**(3):118-119.
- [7] Fei QZ, Bai J, Wang H. Release determination of nicotinic acid in lovastatin-nicotinic acid sustained-release tablets [J]. *China Pharmaceuticals*(中国药业), 2007, **16**(16):30-31.
- [8] Vogeser M, Seger C. A decade of HPLC-MS/MS in the routine clinical laboratory — Goals for further developments[J]. *Clin Biochem*, 2008, **41**(9):649-662.
- [9] Pfuhl P, Kärcher U, Häring N, et al. Simultaneous determination of niacin, niacinamide and nicotinuric acid in human plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, **36**(5):1 045-1 052.